

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSELOÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

GAVRETO 100 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg pralszetinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Világoskék színű, átlátszatlan, 0-s méretű (22 mm hosszú × 7 mm széles) kemény kapszula, a kapszulahéj alsó részén „BLU-667”, a kapszulahéj felső részén „100 mg” fehér tintával rányomtatott felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Gavreto a transzfekció során átrendeződött (*rearranged during transfection*, RET) génfüzió-pozitív előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt monoterápiában, akiket korábban nem kezeltek RET-inhibitorral.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiára a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell javaslatot tenni.

A RET génfüzió-pozitív előrehaladott NSCLC kezelésére a beteget validált vizsgálati módszer alapján kell kiválasztani.

Adagolás

Az ajánlott adag naponta egyszer 400 mg pralszetinib, éhgyomorra bevéve (lásd „Az alkalmazás módja” című szakaszt). A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

Ha a pralszetinib adagjának bevétele után hányás jelentkezik, a betegnek nem szabad pótlólagos adagot bevennie, hanem a következő, tervezett adaggal kell a kezelést folytatnia.

Kihagyott adag

Ha a pralszetinib egy adagja kimaradt, akkor a kimaradt adagot még aznap, amilyen hamar lehetséges, pótolni kell. A pralszetinib-kezelést másnapról a szokásos napi adagolási rend szerint kell folytatni.

Dózismódosítás mellékhatások miatt

A mellékhatások enyhítése érdekében, azok súlyossága és klinikai megjelenése alapján, fontolóra lehet venni a kezelés megszakítását, akár a dózis csökkentésével, akár anélkül is.

A betegek adagja 100 mg-os lépésekben napi egyszeri 100 mg-os minimális adagra csökkenthető. A Gavreto-kezelést véglegesen abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják a napi egyszeri 100 mg-os szájon át bevett dózist.

A mellékhatások jelentkezésekor javasolt dózismódosításokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A Gavreto adagjának javasolt módosítása mellékhatások jelentkezése esetén

Mellékhatás	Súlyosság ^a	Dózismódosítás
Pneumonitis/interstitialis tüdőbetegség (<i>interstitial lung disease, ILD</i>) (lásd 4.4 pont)	1. vagy 2. fokozatú	Teljes megszűnéséig szakítsa meg a Gavreto-kezelést. Folytassa a kezelést csökkentett dózissal. Pneumonitis/ILD ismételt jelentkezése esetén véglegesen hagyja abba a Gavreto-kezelést.
	3. vagy 4. fokozatú	Pneumonitis/ILD esetén véglegesen hagyja abba a kezelést.
Hypertonia	3. fokozatú	3. fokozatú hypertonia esetén szakítsa meg a Gavreto-kezelést, ha az az optimális vérnyomáscsökkentő kezelés ellenére továbbra is fennáll. Folytassa a kezelést csökkentett dózissal, ha a hypertonia kontrollálttá válik.
	4. fokozatú	Véglegesen hagyja abba a Gavreto-kezelést.
Transzaminázszint emelkedése	3. vagy 4. fokozatú	Szakítsa meg a Gavreto-kezelést, és heti egyszer ellenőrizze a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) és a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) szintjét, amíg azok az 1. fokozatig nem enyhülnek vagy a kiindulási értékre vissza nem állnak. Folytassa a kezelést csökkentett dózissal. A transzaminázszint-emelkedés 3. vagy annál magasabb fokozatú ismételt jelentkezésekor véglegesen hagyja abba a Gavreto-kezelést.
Vérzéses események	3. vagy 4. fokozatú	Szakítsa meg a Gavreto-kezelést, amíg 1. fokozatig nem enyhül. Csökkentett dózissal folytassa a kezelést. Életet veszélyeztető vagy ismétlődő súlyos vérzéses események esetén véglegesen hagyja abba a Gavreto alkalmazását.

Mellékhatás	Súlyosság ^a	Dózismódosítás
QT-intervallum megnyúlás	3. fokozatú	Szakítsa meg a Gavreto-kezelést 500 ms-nál hosszabb QTc-intervallum esetén, amíg a QTc-intervallum vissza nem tér <470 ms-ra. Folytassa a kezelést ugyanabban a dózisban, ha a QT-intervallum megnyúlást okozó kockázati tényezőket azonosították és korrigálták. Csökkentett dózissal folytassa a kezelést, ha nem azonosítottak más, QT-intervallum megnyúlást okozó kockázati tényezőt.
	4. fokozatú	Véglegesen hagyja abba a Gavreto-kezelést, ha a betegnek életet veszélyeztető arrhythmiaja van.
Egyéb klinikailag jelentős mellékhatások (lásd 4.8 pont)	3. vagy 4. fokozatú	Szakítsa meg a Gavreto-kezelést, amíg legalább 2. fokozatig nem enyhül. Folytassa a kezelést csökkentett dózissal. 4. fokozatú mellékhatások ismételt jelentkezésekor véglegesen hagyja abba a kezelést.

^a A mellékhatások a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) 4.03-as verziója alapján kerülnek súlyosság szerint osztályozásra.

Dózismódosítás citokróm P-450 (CYP)3A4- és/vagy P-glikoprotein- (P-gp) inhibitorral történő alkalmazás esetén

A pralszetinibnek a felsoroltak bármelyikével történő egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 és 4.5 pont):

- hatóanyagok, amelyek egyszerre P-gp-inhibitorok és erős CYP3A4-inhibitorok;
- erős CYP3A4-inhibitorok;
- közepesen erős CYP3A4-inhibitorok;
- P-gp-inhibitorok;
- hatóanyagok, amelyek egyszerre P-gp-inhibitorok és közepesen erős CYP3A4-inhibitorok.

Ha nem kerülhető el a fenti inhibitorok valamelyikével való egyidejű alkalmazás, a pralszetinib aktuális adagját csökkenteni kell a 2. táblázatban javasolt módon. Ha az egyidejűleg alkalmazott inhibitorral történő kezelés befejezése óta az inhibitorra vonatkozó eliminációs felezési idő 3-5-szörösének megfelelő időtartam eltelt, a pralszetinib azon adagjával kell folytatni a kezelést, amelyet az inhibitor alkalmazását megelőzően szedett a beteg.

2. táblázat: A Gavreto adagjának javasolt módosításai CYP3A4- és/vagy P-gp-inhibitorral történő egyidejű alkalmazás esetén

A Gavreto aktuális adagja	A Gavreto javasolt adagja	
	Hatóanyagok, amelyek egyszerre P-gp-inhibitorok és erős CYP3A4-inhibitorok	- erős CYP3A4-inhibitorok; - közepesen erős CYP3A4-inhibitorok; - P-gp-inhibitorok; - hatóanyagok, amelyek egyszerre P-gp-inhibitorok és közepesen erős CYP3A4-inhibitorok
400 mg szájon át, naponta egyszer	200 mg szájon át, naponta egyszer	300 mg szájon át, naponta egyszer
300 mg szájon át, naponta egyszer	200 mg szájon át, naponta egyszer	200 mg szájon át, naponta egyszer
200 mg szájon át, naponta egyszer	100 mg szájon át, naponta egyszer	100 mg szájon át, naponta egyszer

Dózismódosítás CYP3A4-induktorokkal történő alkalmazás esetén

A pralszetinib erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Nem javasolt a dózismódosítás az enyhe, illetve közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (a kreatinin-clearance [CL_{CR}] Cockcroft–Gault-képlet alapján becsült értéke 30–89 ml/perc). A pralszetinibet nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (CL_{CR} 15–29 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben ($CL_{CR} < 15$ ml/perc) szenvedő betegeknél. Mivel a pralszetinib vesén keresztül eliminációja elhanyagolható, súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem javasolt a dózismódosítás az enyhe (az összbilirubinszint nem haladja meg a normálérték felső határát és a glutamát-oxalacetát-transzamináz [GOT] szintje nagyobb, mint a normálérték felső határa, vagy az összbilirubinszint nagyobb, mint a normálérték felső határának 1–1,5-szerese [a GOT szintje bármilyen lehet]), közepesen súlyos (az összbilirubinszint nagyobb, mint a normálérték felső határának 1,5-3-szorosa [a GOT szintje bármilyen lehet]), illetve súlyos májkárosodásban (az összbilirubinszint nagyobb, mint a normálérték felső határának 3-szorosa [a GOT szintje bármilyen lehet]) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Idősek

Nem javasolt a dózismódosítás a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A pralszetinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb, RET génfüzió-pozitív előrehaladott NSCLC-ben szenvedő gyermek-, illetve serdülőkorú betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Gavreto-t szájon át kell bevenni. A kapszulákat a betegeknek egészben, egy pohár vízzel, éhgyomorra kell lenyelniük. A betegeknek a pralszetinib bevétele előtt legalább két órán át és a bevételt követő legalább egy órán át nem szabad étkezniük (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pneumonitis/ILD

Súlyos, életet veszélyeztető vagy végzetes kimenetelű pneumonitis/ILD eseteiről számoltak be azoknál a betegeknél, akik a klinikai vizsgálatok során pralszetinibet kaptak (lásd 4.8 pont). A klinikai tüneteket okozó pneumonitisben vagy ILD-ben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból.

Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy azonnal lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal és számoljanak be az újonnan fellépő vagy súlyosbodó légzőrendszeri tüneteikről.

Azokat a betegeket, akiknél pneumonitisre/ILD-re utaló akut vagy súlyosbodó légzőszervi tünetek (pl. dyspnoe, köhögés és láz) jelentkeznek, az egyéb lehetséges okok kizárása érdekében ki kell vizsgálni. Ha a pneumonitis/ILD kialakulását a pralszetinib-kezeléssel összefüggőnek ítélik, a Gavreto-kezelést az igazolt pneumonitis/ILD súlyosságának megfelelően meg kell szakítani, a gyógyszer adagját csökkenteni kell, vagy a kezelést véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Hypertonia

A klinikai vizsgálatok során a pralszetinibbel kezelt betegeknél hypertóniát figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A kezeléssel összefüggő hypertóniát az esetek túlnyomó részében vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kezelték.

A nem kontrollált hypertóniában szenvedő betegeknél nem szabad megkezdeni a Gavreto-kezelést. A már meglévő hypertóniát a Gavreto-kezelés megkezdése előtt megfelelően be kell állítani. Egy hét elteltével, ezt követően pedig legalább havonta, illetve akkor, ha klinikailag indokolt, ajánlott a vérnyomás ellenőrzése. Vérnyomáscsökkentő kezelést kell megkezdeni, vagy szükség szerint azt módosítani. A Gavreto-kezelés során megfigyelt hypertonia súlyosságának megfelelően a kezelést meg kell szakítani, a gyógyszer adagját csökkenteni kell, vagy a kezelést véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Transzaminázszint emelkedése

A klinikai vizsgálatokban pralszetinibbel kezelt betegeknél a transzaminázszint emelkedésének súlyos eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont).

A GPT- és a GOT-szintet a Gavreto-kezelés megkezdése előtt és a kezelés első 3 hónapja alatt 2 hetente ellenőrizni kell, ezt követően pedig havonta, illetve, ha klinikailag indokolt. A Gavreto-kezelés során megfigyelt transzaminázszint-emelkedés súlyosságának megfelelően a Gavreto-kezelést meg kell szakítani, a gyógyszer adagját csökkenteni kell, vagy a kezelést véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Vérzéses események

A Gavreto alkalmazásakor súlyos, akár végzetes kimenetelű vérzéses események fordulhatnak elő. Életet veszélyeztető vagy ismétlődő, súlyos vérzéssel érintett betegeknél véglegesen abba kell hagyni a Gavreto alkalmazását (lásd 4.2 pont).

QT-intervallum megnyúlás

A QT-intervallum megnyúlását figyelték meg olyan betegeknél, akik klinikai vizsgálatokban Gavreto-t kaptak (lásd 4.8. pont). Ezért a Gavreto-kezelés megkezdése előtt a betegek QTc-intervallumának ≤ 470 ms-nak kell lennie, és a szérumelektrolitoknak a normál tartományon belül kell lenniük. A hypokalaemiát, a hypomagnesaemiát és a hypocalcaemiát a Gavreto-kezelés előtt és alatt egyaránt korrigálni kell. Az elektrokardiogramot (EKG) és a szérumelektrolitokat a Gavreto-kezelés első hetének és első hónapjának végén, majd klinikailag indokolt esetben, más kockázati tényezők (pl. egyidejűleg fennálló hasmenés, hányás, hányinger, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek) jelenlététől függően, időszakosan ellenőrizni kell.

A pralszetinibet körültekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében szívritmuszavar vagy QT-intervallum megnyúlás szerepel, valamint olyan betegeknél, akik erős CYP3A4-gátlókat vagy olyan gyógyszereket kapnak, amelyekről ismert, hogy QT/QTc-intervallum megnyúlást idézhetnek elő.

A Gavreto megszakítása, dózismódosítása vagy abbahagyása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

Tuberkulózis

A Gavreto-t kapó betegeknél tuberkulózisról, többnyire annak extrapulmonális formájáról számoltak be. A kezelés megkezdése előtt a betegeket – a helyi ajánlásoknak megfelelően – ki kell vizsgálni, hogy fennáll-e aktív vagy inaktív („látens”) tuberkulózis. Az aktív vagy látens tuberkulózisban szenvedő betegeknél a Gavreto-kezelés megkezdése előtt standard mycobacterium elleni terápiában kell részesülniük.

Gyógyszerkölcsonhatások

A Gavretonak a P-gp-inhibitor, és emellett erős CYP3A4-inhibitor hatással is rendelkező hatóanyagokkal; P-gp-inhibitorokkal; erős vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal; továbbá P-gp-inhibitor, és emellett közepesen erős CYP3A4-inhibitor hatással is rendelkező hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell, mert növelhetik a pralszetinib plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont).

A Gavreto erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell, mert csökkenthetik a pralszetinib plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Termékenység és terhesség

A Gavreto-kezelés alatt és az utolsó dózis után legalább 1 hétig a fogamzóképes női partnerekkel rendelkező férfibetegeknél hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, beleértve egy barrier elven alapuló fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont).

A fogamzóképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy a Gavreto-kezelés alatt ne essenek teherbe. Nőbetegek esetében a pralszetinib-kezelés alatt nagyon hatékony, nem hormonális fogamzásgátló módszerre van szükség, mivel a pralszetinib hatástalaníthatja a hormonális fogamzásgátlókat. Ha elkerülhetetlen a hormonális fogamzásgátlás, akkor a hormonális módszer mellett óvszert is kell alkalmazni. A hatékony fogamzásgátlást az utolsó dózis után legalább 2 hétig folytatni kell (lásd 4.6 pont).

Nátriumtartalom

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4- és/vagy P-gp-inhibitorok

P-gp-inhibitorok: A pralszetinib egyszeri 200 mg-os dózisának ciklosporin (P-gp-inhibitor és gyenge-közepesen erős CYP3A4-inhibitor) egyszeri 600 mg-os dózisával történő egyidejű alkalmazása egészséges vizsgálati alanyoknál 81%-kal növelte meg a pralszetinib $AUC_{0-\infty}$ értékét és 48%-kal a C_{max} -értékét, a pralszetinib 200 mg-os dózisának önmagában történő alkalmazásához viszonyítva.

P-gp-inhibitor, és emellett erős CYP3A4-inhibitor hatással is rendelkező hatóanyagok: Napi egyszeri 200 mg pralszetinib és napi egyszeri 200 mg itraconazol (amely P-gp-inhibitor és erős CYP3A4-inhibitor) egyidejű alkalmazása a pralszetinib $AUC_{0-\infty}$ -értékét 251%-kal, C_{max} -értékét pedig 84%-kal növelte meg az önmagában alkalmazott pralszetinibhez képest.

A pralszetinib egyidejű alkalmazása olyan hatóanyagokkal, amelyek egyszerre P-gp-inhibitorok és/vagy erős vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorok, megnövelheti a pralszetinib plazmakoncentrációját, ami fokozhatja a pralszetinib okozta mellékhatások kockázatát. A pralszetinibnek a következő felsorolt hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 pont):

- egyszerre P-gp-inhibitorok és erős CYP3A4-inhibitorok (beleértve, de nem kizárólag, a következőket: ketokonazol, itraconazol, kobicisztát, klaritromicin, ritonavir vagy szakvinavir);
- erős CYP3A4-inhibitorok (beleértve, de nem kizárólag, a következőket: telitromicin, troleandomicin, vorikonazol, ceritinib, idelalizib, nefazodon, nelfinavir vagy grépfrútlé);
- közepesen erős CYP3A4-inhibitorok (beleértve, de nem kizárólag, a következőket: aprepitant, ciprofloxacín, konivaptán, krizotinib, flukonazol, fluvoxamin, imatinib, izavukonazol vagy tofizopám);
- P-gp-inhibitorok (beleértve, de nem kizárólag, a következőket: ciklosporin, karvedilol vagy kinidin);
- egyszerre P-gp-inhibitorok és közepesen erős CYP3A4-inhibitorok (beleértve, de nem kizárólag, a következőket: dronedarone, diltiazem, eritromicin, verapamil).

Ha a fenti inhibitorok valamelyikével való egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, csökkentse a pralszetinib aktuális adagját (lásd 4.2 pont).

Erős CYP3A4-induktorok

A pralszetinib erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása csökkentheti a pralszetinib plazmakoncentrációját, ami csökkentheti a pralszetinib hatásosságát. A pralszetinib egyetlen 400 mg-os adagjának napi egyszeri 600 mg rifampinnal (amely erős CYP3A4-induktor) történő egyidejű alkalmazása a pralszetinib $AUC_{0-\infty}$ -értékét 68%-kal, C_{max} -értékét pedig 30%-kal csökkentette. Ezért kerülni kell a pralszetinib egyidejű alkalmazását erős CYP3A4-induktorokkal (beleértve, de nem kizárólag, a következőket: karbamazepin, fenitoin, rifabutín, rifampicin és közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) (lásd 4.4 pont).

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 és MATE2-K szűk terápiás indexű szenzitív szubsztrátjai

A pralszetinib egyidejű alkalmazása megváltoztathatja a CYP-enzimek (CYP3A4, CYP2C9 és CYP2C8) és transzporterek (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE1 és MATE2-K) szenzitív szubsztrátjainak expozícióját. Kerülni kell azon hatóanyagok alkalmazását, amelyek ezen CYP-enzimek és transzporterek szűk terápiás indexű szubsztrátjai (beleértve a teljesség igénye nélkül a ciklosporint, a paklitaxelt és a warfarint).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell arról, hogy a pralszetinib magzati károsodást okozhat (lásd 5.3 pont).

Fogamzóképes nők esetén a Gavreto-kezelés megkezdése előtt a lehetséges terhességről meg kell győződni.

A Gavreto-kezelés alatt és az utolsó dózis után legalább 2 hétig a fogamzóképes nőbetegeknek nagyon hatékony, nem hormonális fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.4 pont).

A Gavreto-kezelés alatt és a Gavreto utolsó dózisa után legalább 1 hétig a fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfibetegeknek kötelező hatásos fogamzásgátlást alkalmazniuk, beleértve egy barrier elven alapuló fogamzásgátló módszert.

Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy amennyiben a Gavreto szedése alatt teherbe esnek, vagy felmerül a terhesség gyanúja, azonnal lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal.

Terhesség

A pralszetinib terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Az állatkísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Hatásmechanizmusa és az állatkísérletek eredményei alapján a pralszetinib terhes nőknél alkalmazva károsíthatja a magzatot.

A Gavreto nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nőbeteg klinikai állapota szükségessé teszi a pralszetinibbel történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pralszetinib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A szoptatott gyermekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A szoptatást a Gavreto-kezelés alatt és az utolsó dózis alkalmazását követő egy hétig fel kell függeszteni.

Termékenység

A pralszetinib termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.

A nem klinikai biztonságossági eredmények alapján a termékenység csökkenhet a pralszetinib-kezelés során (lásd 5.3 pont). A kezelés előtt a férfiaknak és a nőknek is tanácsot kell kérniük a fertilitás hatékony megőrzésére vonatkozóan.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Gavreto kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A kezelés alatt gépjárművezetésekor vagy gépek kezelésékor elővigyázatosság szükséges, mivel a betegek a Gavreto szedése alatt fáradtságot tapasztalhatnak (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás az anaemia (53,0%), a glutamát-oxálacetát-transzamináz szintjének emelkedése (49,1%), neutropenia (46,7%), a musculosceletális fájdalom (44,4%), a székrekedés (43,9%), a fáradtság (42,2%), a glutamát-piruvát-transzamináz szintjének emelkedése (37,0%), a leukopenia (37,0%) és a hypertonia (35,0%) volt.

A leggyakoribb súlyos mellékhatás a tüdőgyulladás (15,6%), a pneumonitis (5,7%) és az anaemia (5,2%) volt.

A leggyakoribb súlyos mellékhatások az anaemia (22,4%), a neutropenia (21,1%), a hypertonia (17,6%), a pneumonia (15,4%) és a lymphopenia (17,4%) voltak.

A klinikai vizsgálatok adatai alapján valamennyi 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás esetében nagyobb expozíció mellett figyeltek meg expozíció-válasz összefüggést, és a pralszetinib-expozíció növekedésével a mellékhatások megjelenéséig eltelt idő rövidült.

Mellékhatások miatti dóziscsökkentésre a Gavreto-val kezelt betegek 46,7%-ánál került sor. A dózis csökkentéséhez vezető leggyakoribb mellékhatás a neutropenia (15,6%), az anaemia (10,6%), a lymphopenia (7,2%), a pneumonitis (5,7%), a kreatin-foszfokinázszint emelkedése a vérben (5,2%), a hypertonia (4,8%), a leukopenia (4,6%) és a fáradtság (4,1%) volt.

A kezelés mellékhatások miatti végleges abbahagyására a Gavreto-val kezelt betegek 10,6%-ánál került sor. A Gavreto-kezelés végleges abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a pneumonia (2,6%) és a pneumonitis (2,2%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A biztonságossági populáció összesen 540 beteget, köztük 281 előrehaladott NSCLC-ben szenvedő beteget, valamint más szolid tumortípusokban szenvedő betegeket (beleértve a RET génfúziós pajzsmirigyrákot és a RET génmutációs medulláris pajzsmirigyrákot) foglalt magában, akik 400 mg-os kezdő adagban kaptak pralszetinibet; lásd az 5.1 pontot. A különböző terápiás javallatok esetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a biztonságossági profil tekintetében.

Az ARROW vizsgálatban a Gavreto-val kezelt betegek esetén jelentett mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra (3. táblázat), a MedDRA szervrendszeri és gyakorisági osztályozása szerint.

A gyakoriság meghatározása a következő konvenciót követi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

3. táblázat: Az ARROW klinikai vizsgálatban 400 mg Gavreto-val kezelt betegeknel jelentett mellékhatások (N=540)

Szervrendszer/ Mellékhatások	Gyakorisági kategória	Összes súlyossági fokozat %	3-4-es fokozat %
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Pneumonia ¹	Nagyon gyakori	22,4	13,1
Húgyúti fertőzés		14,8	4,4
Tuberkulózis ²	Nem gyakori	0,7	0,4
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Anaemia ³	Nagyon gyakori	53,0	22,4
Neutropenia ⁴		46,7	21,1
Leukopenia ⁵		37,0	8,9
Lymphopenia ⁶		26,9	17,4
Thrombocytopenia ⁷		19,6	4,8
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Hypocalcaemia	Nagyon gyakori	23,1	3,9
Hyperphosphataemia		17,4	0,2
Hypoalbuminaemia		14,8	-
Hypophosphataemia		13,0	6,7
Hyponatraemia		12,2	4,4
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Fejfájás ⁸	Nagyon gyakori	18,0	0,6
Ízérzés zavara ⁹		16,7	-
Érbetegségek és tünetek			
Hypertonia ¹⁰	Nagyon gyakori	35,0	17,6
Haemorrhagia ¹¹		20,6	3,9
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Köhögés ¹²	Nagyon gyakori	28,1	0,6
Dyspnoe		20,4	2,0
Pneumonitis ¹³		12,2	3,3
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Székrekedés	Nagyon gyakori	43,9	0,6
Hasmenés		33,1	3,1
Hányinger		19,6	0,2
Hasi fájdalom ¹⁴		17,8	1,5
Szájszárazság		16,5	-
Hányás		14,8	1,1
Stomatitis ¹⁵	Gyakori	6,9	1,3
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint*	Nagyon gyakori	49,1	6,9
Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint*		37,0	4,8
Hyperbilirubinaemia ¹⁶		14,4	1,7
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Bőrkíütés ¹⁷	Nagyon gyakori	19,1	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Musculosceletalis fájdalom ¹⁸	Nagyon gyakori	44,4	2,6
Kreatin-foszfokinázszint emelkedése a vérben		16,7	7,6
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Fáradtság ¹⁹	Nagyon gyakori	42,2	4,1
Ödéma ²⁰		31,5	0,2

Szervrendszer/ Mellékhatások	Gyakorisági kategória	Összes súlyossági fokozat %	3-4-es fokozat %
Pyrexia		27,8	1,5
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
QT-megnyúlás ²¹	Gyakori	5,2	0,4
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Kreatininszint emelkedés a vérben	Nagyon gyakori	25,4	0,6
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Alkalikusfoszfataz-szint emelkedés a vérben	Nagyon gyakori	12,0	1,5

- ¹ beleértve a pneumóniát, a pneumocystis jirovecii pneumóniát, a citomegalovírusos tüdőgyulladást, atípusos pneumóniát, a tüdő fertőzéseit, a bakteriális pneumóniát, a haemophilus okozta pneumóniát, az influenza esetén kialakuló pneumóniát, a streptococcus okozta pneumóniát, a moraxella okozta pneumóniát, a staphylococcus okozta pneumóniát, a pseudomonas okozta pneumóniát, az atípusos mycobacterialis pneumóniát, a legionella okozta pneumóniát
- ² az esetek többsége extrapulmonális tuberkulózisról, például nyirokcsomó-, peritoneális tuberkulózisról vagy vesetuberkulózisról számolt be
- ³ beleértve az anaémiát, a haematokrit csökkenését, a vörösvértestek számának csökkenését, a haemoglobinszint csökkenését, az aplasticus anaémiát
- ⁴ beleértve a neutrofil sejt szám csökkenését, neutropeniát
- ⁵ beleértve a fehérvérsejtszám csökkenését, leukopeniát
- ⁶ beleértve a lymphopeniát, a lymphocytaszám csökkenését
- ⁷ beleértve a thrombocytopeniát, a vérlemezkeszám csökkenését
- ⁸ beleértve a fejfájást, tenziós fejfájást
- ⁹ beleértve az ageusiát, dysgeusiát
- ¹⁰ beleértve a hypertóniát, a vérnyomás emelkedését
- ¹¹ beleértve 39 preferált kifejezést a haemorrhagia szabványosított MedDRA lekérdezés (*Standardised MedDRA Queries*, SMQ) (kivéve a laboratóriumi kifejezéseket) szűk keresésnek megfelelő kifejezései közül, kizárva az invazív gyógyszeradagolással kapcsolatos kifejezéseket, a ruptúrával kapcsolatos kifejezéseket, a disszeminált intravaszkuláris koagulopátiát, a traumás vérzésekkel kapcsolatos kifejezéseket, valamint a terhességgel, szüléssel vagy újszülöttkori vérzéssel kapcsolatos kifejezéseket.
- ¹² beleértve a köhögést, produktív köhögést
- ¹³ beleértve a pneumonitist, interstitialis tüdőbetegséget
- ¹⁴ beleértve a hasi fájdalmat, felhasi fájdalmat
- ¹⁵ beleértve a stomatitist, aftás fekélyt
- ¹⁶ beleértve a vér bilirubinszintjének emelkedését, hyperbilirubinaémiát, a konjugált bilirubinszintek emelkedését, a nem konjugált bilirubinszintek emelkedését
- ¹⁷ beleértve a bőrkiütést, a maculo-papulosus bőrkiütést, az acneiform dermatitist, az erythemát, a generalizált bőrkiütést, a papulosus bőrkiütést, a pustulosus bőrkiütést, a maculosus kiütést, az erythematosus bőrkiütést
- ¹⁸ beleértve a muszkuloszkéletális eredetű mellkasi fájdalmat, myalgia, arthralgiát, végtagi fájdalmat, nyaki fájdalmat, muszkuloszkéletális fájdalmat, hátfájalmat, csontfájalmat, spinális fájdalmat, muszkuloszkéletális merevséget
- ¹⁹ beleértve az astheniát, fáradtságot
- ²⁰ beleértve az oedemát, arc duzzanatot, perifériás duzzanatot, perifériás oedemát, arc oedemát, periorbitalis oedemát, szemhéj oedemát, generalizált oedemát, duzzanatot, lokalizált oedemát
- ²¹ beleértve az elektrokardiogrammal detektált QT-intervallum megnyúlást, a hosszú QT-szindrómát
- * ezen felül, 3,7%-ban emelkedett transzaminázszinteket jelentettek (0,6% 3.-4. fokozatú)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Pneumonitis/ILD

A pneumonitis és az ILD az ARROW vizsgálatba bevont és Gavreto-t kapó 540, NSCLC-ben vagy más szolid tumorban szenvedő beteg 12,2%-ánál fordult elő (lásd 4.4 pont). A pneumonitis/ILD jelentkezéséig eltelt idő medián értéke 16,1 hét volt.

Pneumonitist/ILD-t a betegek 5,7%-ánál jelentettek súlyos mellékhatásként, beleértve 3. fokozatú mellékhatásokat a betegek 2,8%-ánál, 4. fokozatú mellékhatások a betegek 0,6%-ánál, fatális kimenetelű (5. fokozatú) esemény pedig egy betegnél (0,2%) következett be.

A klinikai vizsgálatok során az 1. vagy 2. fokozatú pneumonitist tapasztaló betegek többsége a kezelés megszakítását és a dózis csökkentését követően a pneumonitis/ILD ismételt jelentkezése nélkül folytatni tudta a kezelést. ILD/pneumonitis miatt a betegek 8,9%-ánál a kezelés megszakítása, 5,7%-uknál a dózis csökkentése, a betegek 2,2%-ánál pedig a kezelés végleges abbahagyása vált szükségessé. A mellékhatás megszűnéséig eltelt idő medián értéke 4,3 hét volt.

Hypertonia

Hypertonia (beleértve a vérnyomás emelkedését) az 540, NSCLC-ben vagy más szolid tumorban szenvedő beteg 35,0%-ánál fordult elő, ezen belül legfeljebb 2. fokozatú események a betegek 17,4%-ánál, 3. fokozatú események a betegek 17,6%-ánál jelentkeztek. 4. és 5. súlyossági fokozatú mellékhatást nem jelentettek. A hypertonia jelentkezéséig eltelt idő medián értéke 2,1 hét volt.

Az összes beteg 1,3%-ánál jelentettek hypertóniát súlyos mellékhatásként (mindegyik 3. fokozatú esemény).

A betegek 8,0%-ánál a kezelés megszakítása, 4,8%-uknál a dózis csökkentése, és egy betegnél (0,2%) az adagolás végleges leállítása vált szükségessé. A mellékhatás megszűnéséig eltelt idő medián értéke 4,0 hét volt.

Transzaminázszint emelkedése

A GOT-szint emelkedése a betegek 49,1%-ánál fordult elő az 540 betegből, ezen belül 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások a betegek 6,9%-ánál következtek be. A GPT-szint emelkedése a betegek 37,0%-ánál fordult elő, ezen belül 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások a betegek 4,8%-ánál következtek be. A megemelkedett GOT-szint első jelentkezéséig eltelt idő medián értéke 2,1 hét, a megemelkedett GPT-szinté 3,5 hét volt.

A betegek 0,7%-ánál jelentették a GOT, illetve 0,6%-ánál a GPT emelkedését súlyos mellékhatásként.

A GOT-szint emelkedése miatt a betegek 5,0%-ánál, míg a GPT-szint emelkedése miatt a betegek 3,9%-ánál szakították meg az adagolást, a dózist pedig az előbbi sorrendnek megfelelően a betegek 2,0%-ánál, illetve 1,5%-ánál csökkentették. Egy betegnél sem volt szükség az adagolás végleges abbahagyására. Az emelkedett GOT-szint rendeződéséig eltelt idő mediánja 6,0 hét, az emelkedett GPT-szint rendeződéséig eltelt idő mediánja pedig 5,1 hét volt.

Vérzéses események

Az 540 beteg 20,6%-ánál fordultak elő vérzéses események, beleértve 3. fokozatú eseményeket a betegek 3,7%-ánál, valamint 4. fokozatú vagy végzetes (5. fokozatú) eseményt egy-egy betegnél (0,2%).

Súlyos mellékhatásként a betegek 3,9%-ánál számoltak be vérzésről.

Tizenhét betegnél (3,1%) volt szükség vérzés következtében az adagolás megszakítására. A dózis csökkentésére a betegek 0,4%-ánál, illetve az adagolás végleges abbahagyására pedig a betegek 0,2%-ánál került sor.

QT-intervallum megnyúlás

QT-intervallum megnyúlás 540 NSCLC-ben vagy egyéb szolid tumorban szenvedő beteg 5,2%-ánál fordult elő. Az eseményt 2 betegnél (0,4%) értékelték súlyosnak. A betegek többségénél nem súlyos eseményeket tapasztaltak – azaz 1. fokozatú eseményt 21 betegnél (3,9%) és 2. fokozatú eseményt

5 betegnél (0,9%). Két betegnél (0,4%) fordult elő 3. fokozatú eseményként az elektrokardiogram QT-intervallum megnyúlása, amely mindkét esetben megszűnt. Nem volt életet veszélyeztető vagy halálos kimenetelű QT-intervallum megnyúlás. Három betegnél (0,6%) volt olyan esemény, amely az adatok lezárásáig nem oldódott meg. Két elektrokardiogrammal detektált QT-intervallum megnyúlással rendelkező betegnél volt szükség dóziscsökkentésre vagy megszakításra. Egyetlen QT-intervallum megnyúlási esemény sem vezetett a pralszetinib végleges abbahagyásához.

Fertőzések

A 15,9 hónapos medián kezelési idő alatt 540 beteg 66,1%-ánál gyakran fordult elő fertőzés. A leggyakrabban (>10%) pneumóniát (22,4%) és húgyúti fertőzést (14,8%) jelentettek. A fertőzések többsége enyhe (1. vagy 2. fokozatú) volt és megszűnt; súlyos fertőzés (≥3. fokozatú) a betegek 30,4%-ában fordult elő (4,1% esetében jelentettek halálos kimenetelű eseményt).

Súlyosként jelentett fertőzések a betegek 18,5%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb (>2%) súlyos fertőzés a pneumonia (15,6%) volt, amelyet a húgyúti fertőzés (3,7%) és a szepszis (3,7%) követett. A szepszisben szenvedő betegek többségénél egyidejűleg pneumóniát vagy húgyúti fertőzést is jelentettek.

A betegek 12,8%-ánál fordult elő fertőzés miatti dózismegszakítás (főként pneumonia [10,9%] és húgyúti fertőzés [2,6%] miatt). A betegek 3,7%-ánál csökkentették a dózist fertőzés miatt (főként pneumonia [3,5%] miatt). A betegek 2,6%-ánál volt szükség a kezelés végleges abbahagyására fertőzések miatt (főként pneumonia miatt [2,6%]).

Idősek

Az ARROW vizsgálatban (N=540) a betegek 30,9%-a 65 éves vagy annál idősebb volt. A fiatalabb (65. életévüket be nem töltött) betegekkel összehasonlítva a 65 éves vagy idősebb betegek nagyobb hányadánál fordult elő a kezelés végleges abbahagyásához vezető mellékhatás (29,3% vs. 18,8%). Az idős (65 éves vagy idősebb) betegek körében magasabb előfordulási gyakoriságú, gyakran jelentett mellékhatások közül a legnagyobb különbség a hypertonia esetében volt, a 65 évesnél fiatalabb betegekhez képest. A hypertonia azonban várhatóan gyakrabban fordul elő az idősebb populációban. Az idősebb betegeknél több 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatást észleltek (89,8%), mint a fiatalabb betegeknél (78,3%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A pralszetinib klinikai vizsgálataiban során nem jelentettek túlادagolási eseteket. A pralszetinib klinikailag vizsgált maximális adagja 600 mg naponta egyszer, szájon át bevéve. Ezzel az adaggal történő kezelés során megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a napi egyszeri 400 mg-os adagolás biztonságossági profiljában leírtakkal (lásd 4.8 pont).

Kezelés

A Gavreto túlادagolásának nincs ismert antidotuma. Túlادagolás gyanúja esetén a Gavreto-kezelést fel kell függeszteni és szupportív kezelést kell alkalmazni. A pralszetinib nagy eloszlási térfogata és

nagymértékű fehérjekötődése miatt nem valószínű, hogy a pralszetinib dialízissel hatékonyan eltávolítható lenne.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC kód: L01EX23.

Hatásmechanizmus

A pralszetinib egy erős proteinkináz-inhibitor, amely az onkogén RET génfúziókat (KIF5B-RET és CCDC6-RET) szelektíven célozza meg. Az NSCLC-ben a RET génfúziói az egyik fő onkogén driverek. *In vitro* a pralszetinib klinikailag releváns koncentrációkban hatékonyabban gátolt számos onkogén RET génfúziót mint a nem célzott kinázok (például 81-szeres a szelektivitása a VEGFR2-n). A pralszetinib daganatellenes hatást mutatott sejtenyészetekben és állati tumorimplantációs modellekben, amelyek több olyan tumortípust reprezentáltak, amelyek onkogén RET génfúziókat (KIF5B-RET, CCDC6-RET) hordoztak.

Farmakodinámiás hatások

A szív elektrofiziológiája

A pralszetinib QT-intervallum megnyúlást előidéző hatását 34 RET génfúzió-pozitív szolid tumoros betegen vizsgálták, akik naponta egyszer 400 mg-ot kaptak egy EKG alvizsgálatban.

Az ARROW vizsgálatban pralszetinibet kapó betegeknél QT-intervallum megnyúlásról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ezért a pralszetinibbel kezelt betegeknél szükség lehet a dózis megszakítására vagy módosítására (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Gavreto hatásosságát a RET génfúzió-pozitív előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknél a BLU-667-1101 (ARROW) vizsgálatban, egy multicentrikus, nem randomizált, nyílt, több kohorszos I./II. fázisú klinikai vizsgálatban tanulmányozták. A vizsgálatban külön kohorszokba vonták be azokat a betegeket, akik RET génfúzió-pozitív előrehaladott NSCLC-ben szenvedtek, és akiknél platinaalapú kemoterápiát követően következett be progresszió, illetve azokat, akiknél előzetes nem platinaalapú kezelést követően következett be progresszió, vagy akik szisztémás kezelésben még nem részesültek. A jóváhagyás időpontjában a vizsgálat még folyamatban volt.

Valamennyi NSCLC-ben szenvedő betegnél feltétel volt, hogy lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, a Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST, válaszártékelési kritériumok szolid tumorok esetén) 1.1-es verziója (v1.1) szerint mérhető betegsége legyen, és RET génfúzióval kellett rendelkeznie, amelyet lokális tesztekkel [új generációs szekvenálás (Next Generation Sequencing, NGS), fluoreszcencia *in situ* hibridizáció (FISH), egyéb] igazoltak. Bevonták a vizsgálatba az aszimptomatikus központi idegrendszeri (KIR) metasztázisokkal rendelkező betegeket, ideértve azokat a betegeket is, akiknél stabil vagy csökkenő szteroidhasználat volt jellemző a vizsgálatba való belépést megelőző 2 hétben. A protokoll szerint kizárásra kerültek azok a betegek, akiknél a RET génfúziókon kívül más ismert primer „driver” alteráció is jelen volt, azok a betegek, akiknek a kórtörténetében előfordult megnyúlt QT-szakasz szindróma vagy torsades de pointes, vagy akiknek a családi kórtörténetében előfordult megnyúlt QT-szakasz szindróma, akik klinikai tünetekkel járó pneumonitisben, valamint bármilyen olyan korábbi vagy aktuálisan zajló, klinikailag jelentős kórállapotban szenvedtek, amely befolyásolhatja a beteg biztonságát.

Az elsődleges hatásossági végpont a RECIST v1.1 szerinti összesített válaszadási arány (*Overall Response Rate*, ORR) volt, amit BICR alapján (*Blinded Independent Central Review*, az alkalmazott

kezelést nem ismerő független központi értékelés) értékelték. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a válasz időtartama (*Duration of Response*, DOR), a progressziómentes túlélés (*Progression Free Survival*, PFS) és a teljes túlélés (*Overall Survival*, OS).

Összesített RET génfüzió-pozitív NSCLC-s betegpopuláció

A hatásossági populáció 281 RET génfüzió-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegből állt, akiket naponta egyszer szájon át adott 400 mg-os kezdő dózissal kezeltek, beleértve 116, korábban még nem kezelt beteget és 141 beteget, akik platinaalapú kemoterápiát kaptak ezt megelőzően. Az adatgyűjtés utolsó záró dátumáig (2022. március 4.) a medián követési idő 24,1 hónap volt.

A 281 beteg demográfiai jellemzői a következők voltak: 54,1% nő, 46,3% fehér, 45,6% ázsiai, 3,6% hispán/latin-amerikai, és a medián életkor 60,0 év volt (26–87 év közötti tartományban), 37,4%-uk 65 éves vagy idősebb volt. A betegek többsége a kiinduláskor 0 (29,5%) vagy 1 (68,0%) ECOG teljesítményszállal rendelkezett, metasztatikus betegségben szenvedett (98,6%), soha nem dohányzott (62,6%) vagy leszokott a dohányzásról (33,1%), és adenocarcinómában szenvedett (96,8%). A betegek 34,5%-ának a kórtörténetében előfordult agyi metasztázis. A korábban platinaalapú kemoterápiával kezelt betegek (N=141) közepértéken 2 kezelést kaptak előzetesen (1–8 közötti tartományban). A platinaalapú terápia mellett 40,4%-uk kapott PD-1/PD-L1-gátlót és 27,7%-uk kapott multikináz-inhibitorokat (MKI), és 48,9%-uk részesült előzetesen sugárkezelésben. A korábban még szisztémásan nem kezelt betegek (N=116) 15,5%-a részesült előzetesen sugárkezelésben. A RET génfüziókat a betegek 75,8%-ánál NGS-sel (36,7% szövetminta; 15,7% plazmaminta, 23,5% ismeretlen), 15,3%-uknál FISH-sel, 6,0%-uknál ismeretlen és 2,8%-uknál más módszerekkel mutatták ki. A leggyakoribb RET génfüziós partnerek a KIF5B (70,1%) és a CCD6 (17,8%) voltak.

A hatásossági eredményeket a 4. táblázat foglalja össze. Az első válaszig eltelt medián idő 1,8 hónap volt a teljes populációban (0,9–20,5 hónap tartományban), valamint az előzetesen platinaalapú kemoterápiával kezelt betegeknél (1,3–11,4 hónap tartományban) és az előzetesen nem kezelt betegeknél (0,9–20,5 hónap tartományban) is.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a RET génfüzió-pozitív NSCLC esetében (ARROW) (hatásossági populáció)

Hatásossági paraméter	Összesen (N=281)	Előzetesen platinaalapú kemoterápiás kezelésben részesültek (N=141)	Előzetesen nem platinaalapú szisztémás kezelésben részesültek (N=24)	Kezelésben még nem részesültek (N=116)
Összesített válaszadási arány (ORR)^a (95%-os CI)	65,8% (60,0%; 71,4%)	59,6% (51,0%; 67,7%)	70,8% (48,9%; 87,4%)	72,4% (63,3%; 80,3%)
Komplett válasz, n (%)	18 (6,4)	10 (7,1)	0	8 (6,9)
Részleges válasz, n (%)	167 (59,4)	74 (52,5)	17 (70,8)	76 (65,5)
A válasz időtartama (DOR)	N=185	N=84	N=17	N=84
DOR, medián (95%-os CI) hónapokban	19,1 (14,5; 27,3)	23,4 (14,8; 39,4)	20,4 (9,3; NR)	13,4 (9,4; 23,1)
≥6 hónapos DOR értékű betegek ^b , %	79,5%	81,0%	94,1%	75,0%

NR= Nem érte el (*not reached*)

^a BICR által értékelt, megerősített összesített válaszadási arány

^b A legalább 6 hónapos megfigyelt választartamot elérő betegek aránya alapján számított érték

A KIF5B vagy CCDC6 génfüziós partnerű betegeknél nem tapasztaltak klinikailag releváns különbséget a hatásosságban. A BICR által meghatározott válasz aránya: ORR = 68,5% (95%-os CI: 61,5; 74,9) annál a 197 betegnél, akiknél a KIF5B volt a génfüziós partner; illetve ORR = 72,0% (95%-os CI: 57,5; 83,8) annál az 50 betegnél, akiknél a CCDC6 volt a génfüziós partner.

A hatásosságot vizsgáló populációban a központi idegrendszeri ORR központi értékelés alapján (RECIST v1.1 szerint) 53,3% volt (95%-os CI: 26,6; 78,7); 3 betegnél (20,0%) volt komplett válasz és 5 betegnél (33,3%) részleges válasz.

Idősek

Az ARROW vizsgálatban (N=540) a betegek 30,9%-a 65 éves vagy annál idősebb volt. Összesében véve nem figyeltek meg különbségeket a farmakokinetikai paraméterek, a biztonságosság vagy a hatásosság tekintetében a fiatalabb betegekhez képest.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Gavreto vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tüdőrákban (kissejtes és nem kissejtes tüdőrákban) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pralszetinib C_{max} - és AUC-értéke nem egyenletesen növekedett a betegeknél napi egyszeri 60–600 mg (az ajánlott adag 0,15–1,5-szerese) közötti dózistartományban; a farmakokinetika a 200–400 mg közötti dózistartományban egészséges önkéntesekben lineáris volt. A pralszetinib plazmakoncentrációja 3-5 nap alatt érte el dinamikus egyensúlyi állapotot.

A napi egyszeri 400 mg-os ajánlott adaggal, éhgyomri körülmények között végzett kezelés mellett az átlagos egyensúlyi C_{max} 2840 ng/ml, az átlagos dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC_{0-24h}) pedig 40 100 óra×ng/ml volt. Az átlagos akkumulációs arány ismételt adagolást követően megközelítőleg 2-szeres volt.

Felszívódás

A pralszetinib egyetlen 60–600 mg-os adagjának (a jóváhagyott ajánlott adag 0,15–1,5-szerese) adása után a csúcskoncentráció eléréséig szükséges medián időtartam (t_{max}) 2,0–4,0 óra közötti volt. A pralszetinib abszolút biohasznosulását még nem határozták meg.

A táplálék hatása

A Gavreto egyetlen 200 mg-os adagjának magas zsírtartalmú (körülbelül 800–1000 kalóriát, 50–60% zsírból származó kalóriát tartalmazó) étellel történő beadását követően a pralszetinib átlagos (90%-os CI) C_{max} -értéke 104%-kal (65%, 153%), átlagos (90%-os CI) $AUC_{0-\infty}$ -értéke 122%-kal (96%, 152%) nőtt meg, valamint medián t_{max} -értéke 4-ről 8,5 órára nyúlt meg az éhgyomri állapothoz képest.

Eloszlás

A pralszetinib látszólagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban átlagosan 255 l. A pralszetinib plazmafehérje-kötődése 97,1% és a koncentrációtól független. A vér/plazma hányados 0,6–0,7.

Biotranszformáció

A pralszetinib elsősorban a CYP3A4 és az UGT1A4, kisebb mértékben pedig a CYP2D6 és a CYP1A2 által metabolizálódik *in vitro*.

Körülbelül 310 mg radioaktív izotóppal jelölt pralszetinib egyszeri szájon át történő adagolását követően egészséges egyéneknél kis vagy csak nyomokban kimutatható mennyiségű (~5%), oxidációból (M531, M453, M549b) és glükuronidációból (M709) származó pralszetinib-metabolitot detektáltak.

Elimináció

A pralszetinib átlagos eliminációs felezési ideje a plazmában 13,4 óra volt a pralszetinib egyetlen 400 mg-os adagját (az ajánlott dózis), és 17,9 óra volt a 400 mg pralszetinib többszöri adagolását követően.

A pralszetinib dinamikus egyensúlyi állapot, átlagos, látszólagos orális clearance (CL/F) értéke 9,9 l/óra.

Radioaktív izotóppal jelölt pralszetinib egyszeri szájon át történő adagolását követően egészséges egyéneknél a radioaktív dózis 72,5%-át a székletből (66%-át változatlan formában), 6,1%-át a vizeletből (4,8%-át változatlan formában) nyerték vissza.

In vitro vizsgálatok CYP-szubsztrátokkal

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a pralszetinib a klinikailag releváns koncentrációkban a CYP3A4/5 időtartamfüggő inhibitora. A pralszetinib a klinikailag releváns koncentrációkban gátolhatja vagy indukálhatja a CYP2C8-at, CYP2C9-et és CYP3A4/5-öt.

In vitro vizsgálatok gyógyszer-transzporterekkel

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a pralszetinib a klinikailag releváns koncentrációkban gátolhatja a P-gp-t, BCRP-t, OATP1B1-et, OATP1B3-at, OAT1-et, MATE1-et és MATE2-K-t. *In vitro* vizsgálatok azt is mutatják, hogy a pralszetinib a klinikailag releváns koncentrációkban a P-gp potenciális szubsztrátja lehet (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

A populáció farmakokinetikai modellje alapján nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a pralszetinib farmakokinetikájában az életkor (19–87 év), nem, rassz (fehér, fekete vagy ázsiai), testtömeg (34,9–128 kg), enyhe májkárosodás, illetve enyhe vagy közepesen súlyos (CL_{CR} 30–89 ml/perc a Cockcroft–Gault-képlet alapján becsülve) vesekárosodás függvényében. Emiatt nem szükséges dózismódosítás a fentebb említett különleges betegcsoportoknál. A súlyos vesekárosodás (CL_{CR} 15–29 ml/perc), a végstádiumú vesebetegség (CL_{CR} <15 ml/perc) hatása a pralszetinib farmakokinetikájára nem ismert (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Pralszetinib 200 mg egyszeri orális dózisát követően a pralszetinib csúcsexpozíciója hasonló volt a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (a Child–Pugh-kritériumok szerint), mint a normál májfunkciójú alanyoknál, ahol a C_{max}-érték esetében a geometriai átlag-arány (geometric mean ratio; GMR) (90%-os CI) 98,6% (59,7; 163), az AUC_{0–∞}-érték esetében pedig 112% (65,4; 193) volt. Súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál (a Child–Pugh-kritériumok szerint) az AUC_{0–∞}-érték szintén hasonló volt a normál májfunkciójú alanyokhoz képest (85,8% [51,1; 144]). A C_{max}-érték

valamivel alacsonyabb volt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekénél, mint a normál májfunkciójú alanyoknál – 67,9% (35,3; 131) volt a GMR a C_{max} -érték esetében. A kötetlen C_{max} - ($C_{max,u}$) és $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty,u}$) érték valamivel magasabb volt súlyos májkárosodásban (a Child–Pugh-kritériumok alapján) szenvedő alanyoknál, mint a normál májfunkciójú alanyoknál, a $C_{max,u}$ -értékre vonatkozó GMR 129% (70,4; 236), az $AUC_{0-\infty,u}$ -értékre vonatkozó GMR 163% (98,7; 268) volt. Nem volt egyértelmű kapcsolat a C_{max} vagy az $AUC_{0-\infty}$ és a Child–Pugh-összpontszám vagy a Child–Pugh-pontszám összetevői között. Hasonló farmakokinetikai eredményeket kaptak, amikor a májkárosodásban szenvedő betegeket NCI-ODWG kritériumok szerint osztályozták.

Ezért májkárosodásban szenvedő betegekénél nincs szükség dózismódosításra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok

A patkányokon és közönséges makákómajmokon végzett, legfeljebb 13 hetes időtartamú vizsgálatok során az előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegekénél napi egyszeri 400 mg-os adagolás mellett létrejövő dinamikus egyensúlyi humán expozícióhoz (AUC) hasonló expozíciónál az elsődleges eredmények szerint patkányoknál physealis dysplasiát (2-szeres különbség) és mindkét faj esetében hematológiai mellékhatásokat (1-szeres különbség) figyeltek meg. Nagyobb mértékű expozíció mellett megfigyelt további kedvezőtlen hatások a hím és nőstény reproduktív szervek degeneratív elváltozásai (2-szeres különbség) és a vér foszforszintjének emelkedése a lágy szövetekben ennek megfelelően végbemenő mineralizációval patkányoknál (≥ 2 -szeres különbség), valamint a myocardialis haemorrhagia patkányoknál (4,4-szeres különbség). Patkányoknál egyetlen 25 mg/ttkg-os adag beadását követően a vérnyomás emelkedését figyelték meg (2-szeres különbség). A 13 hétig tartó vizsgálatok során a pralszetinib megfigyelhető káros hatást nem okozó szintje (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) mindkét faj esetében 10 mg/ttkg/nap volt, amely megfelel az emberi expozícióhoz viszonyított 1-szeres expozíciós (AUC) értékeknek.

A lokális expozíciót és toxicitást tekintve a 10 mg/ttkg-os NOAEL dózisszintig egyik faj esetében sem volt észlelhető emésztőrendszeri zavar (0,9-szeres humán különbség). Majmokban nagyobb adagok esetén gyomor-bélrendszeri fekélyeket és vérzést észleltek.

Embriotoxicitás / teratogenitás

Egy embrionális-magzati fejlődési vizsgálatban a pralszetinib patkányoknak történő beadása az organogenezis időszakában teratogén és embriotoxikus volt, a napi egyszeri 400 mg-os adagolás mellett létrejövő egyensúlyi humán klinikai expozíció (AUC) alatti expozícióknál. A humán expozíció körülbelül 0,2-szeresénél fejlődési rendellenességeket figyeltek meg a zsigeri szervekben (elsősorban a vesében és húgyvezetékben) és a csontvázban (csigolya-, borda-, bordaporc- és csigolyatesti anomáliák). Posztimplantációs veszteség a humán expozíció 0,5-szeresénél jelentkezett, és a humán expozíció 1,5-szeresénél gyakorisága 100%-ra nőtt.

Reprodukciós toxicitás

Egy külön célból végzett termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatban, amelyet kezelt hím patkányokkal párosztatott kezelt nőstény patkányokkal végeztek, a pralszetinib nem volt hatással sem a hímek, sem a nőstények párzási teljesítményére, illetve megtermékenyülési képességére. Az embrionális-magzati fejlődési toxikológiai vizsgálat eredményeivel összhangban azonban már 5 mg/ttkg-os adagoknál (amely a 400 mg-os klinikai adagnál tapasztalt humán expozíció (AUC) körülbelül 0,3-szorosa, a patkányokkal végzett 13 hetes toxikológiai vizsgálat toxikokinetikai adatai alapján) posztimplantációs veszteség következett be. A 20 mg/ttkg-os dózisszintnél (amely a humán expozíció körülbelül 2,5–3,6-szorosa) a nőstény patkányok 82%-ánál a teljes alom felszívódott, 92%-os posztimplantációs veszteség mellett (korai felszívódások). Egy különálló termékenységi és korai embriófejlődési vizsgálatban pralszetinibbel kezelt hím patkányokat nem kezelt nőstény patkányokkal párosztattak. Az embriók méhen belüli túlélését (a beágyazódás utáni veszteség almon belüli átlagos arányát, valamint az életképes embriók átlagos számát és az almon belüli arányát) nem befolyásolta a

hímeknek 20 mg/ttkg dózisszinten adott pralszetinib (amely a 400 mg-os klinikai dózissnál tapasztalt humán expozíció [AUC] körülbelül 1,4-szerese a vizsgálatban gyűjtött toxikokinetikai adatok alapján). Továbbá ebben a vizsgálatban nem figyeltek meg pralszetinibbel összefüggő hatásokat a hímek reprodukciós teljesítményét (a párzási, termékenységi és vemhességi mutatókat) illetően.

Egy 13 hétig tartó ismételt dózisú toxicitási vizsgálatban a hím patkányoknál mikroszkóposan a herék tubuláris degenerációja/atrófiája volt kimutatható, szekunder sejtörmeléssel és csökkent spermiumszámmal a mellékherék lumenében, amely korrelált a herék és mellékherék alacsonyabb tömegével, valamint a puha és kisméretű herékkel kapcsolatban tett makroszkópos megfigyelésekkel. A nőstény patkányoknál a sárgatest degenerációját mutatták ki a petefészkekben. Ezeket a hatásokat mindkét nemnél ≥ 10 mg/ttkg/nap pralszetinib dózisoknál figyelték meg, amely körülbelül 0,9-szerese a 400 mg-os klinikai dózissnál tapasztalt AUC alapján meghatározott humán expozíciónak. Egy majmokon végzett 13 hétig tartó ismételt dózistoxicitási vizsgálat során a reproduktív szervekben nem figyeltek meg kedvezőtlen hatásokat legfeljebb 10 mg/ttkg/nap dózisszinteknél (amely megközelítőleg 1-szerese a napi egyszeri 400 mg-os dózis mellett létrejövő humán expozíciónak).

Genotoxicitás és karcinogenitás

A pralszetinib nem mutatkozott mutagénnek *in vitro* a bakteriális reverz mutációs (Ames) teszt során, és negatív eredményt adott mind az *in vitro* humán lymphocita kromoszómaaberrációs teszt, mind az *in vivo* patkánycsontvelő-micronucleus tesztek során.

Karcinogenitási vizsgálatokat a pralszetinibbel nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Hipromellóz
Mikrokristályos cellulóz
Hidegen duzzadó kukoricakeményítő
Nátrium-hidrogén-karbonát
Citromsav
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Brilliantkék FCF (E133)
Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)

Jelölőfesték

Sellak
Propilén-glikol (E1520)
Kálium-hidroxid
Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztonsági zárókupakkal (polipropilén), fóliával bevont indukciós zárólappal és nedvességmegkötő szert (szilikagél) tartalmazó tasakkal.

Kiszerelések: 60 db, 90 db vagy 120 db kapszula

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1555/001
EU/1/21/1555/002
EU/1/21/1555/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárati napja
A pralszetinib RET génfúzió-pozitív előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésében történő hatásosságának és biztonságosságának további megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a BLU-667-2303, a RET génfúzió-pozitív metasztatikus NSCLC kezelésére alkalmazott pralszetinib, illetve a standard ellátást jelentő első vonalbeli kezelés összehasonlítására végzett randomizált, nyílt, III. fázisú vizsgálat eredményeit.	2026. december 31.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gavreto 100 mg kemény kapszula
pralszetinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg pralszetinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 kemény kapszula
90 kemény kapszula
120 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tartályban található, nedvességmegkötő szert tartalmazó tasakot ne nyelje le.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1555/001 60 kemény kapszula
EU/1/21/1555/002 90 kemény kapszula
EU/1/21/1555/003 120 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

gavreto 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Gavreto 100 mg kemény kapszula
pralszetinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg pralszetinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 kemény kapszula
90 kemény kapszula
120 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tartályban található, nedvességmegkötő szert tartalmazó tasakot ne nyelje le.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. logo

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1555/001 60 kemény kapszula
EU/1/21/1555/002 90 kemény kapszula
EU/1/21/1555/003 120 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Gavreto 100 mg kemény kapszula

pralszetinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Gavreto és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Gavreto szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Gavreto-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Gavreto-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Gavreto és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi a Gavreto?

A Gavreto egy pralszetinib nevű hatóanyagot tartalmazó daganatellenes gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Gavreto?

A Gavreto-t a tüdőrák egyik, „nem kissejtes tüdőráknak” nevezett formájának előrehaladott stádiumaiban szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák, amennyiben Önt korábban nem kezelték más RET-gátló gyógyszerrel. Ez a betegség a „rearranged during transfection” (RET, magyarul: „transzfekció során átrendeződött”) nevű gén egy meghatározott átrendeződésével jár.

Hogyan fejt ki hatását a Gavreto?

Azoknál a betegeknél, akiknek a rákbetegsége a módosult RET-gén miatt következik be, a gén megváltozásának következtében a szervezet egy kóros fehérjét, az úgynevezett RET fúziós fehérjét termeli, ami a sejtek korlátlan szaporodásához és rák kialakulásához vezethet. A Gavreto meggátolja a RET fúziós fehérjéket abban, hogy hatásukat kifejtsék, és segíthet lelassítani vagy megállítani a tüdőrák növekedését. Segíthet a daganat méretének csökkenésében is.

Ha tudni szeretné, hogy hogyan fejt ki hatását a Gavreto vagy, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a Gavreto szedése előtt

Ne szedje a Gavreto-t

- ha allergiás a pralszetinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Gavreto szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha a kórtörténetében a tüdőrákon kívül egyéb, a tüdejével vagy légzésével kapcsolatos problémák is szerepelnek;
- ha volt már magas vérnyomása;
- ha volt már májbetegsége;
- ha volt már vérzéses problémája;
- ha volt már valaha tuberkulózisa (tüdőgümőkórja), vagy szoros kapcsolatban volt valakivel, aki tuberkulózisban szenved vagy szenvedett. A kezelőorvosa vizsgálatokat végezhet el, hogy megbizonyosodjon arról, hogy van-e tuberkulózisa.

A Gavreto mellékhatásokat okozhat, amelyekről azonnal értesítenie kell kezelőorvosát. Ezek közé a következők tartoznak:

- **tüdőgyulladás (pneumonitisz).** A Gavreto a kezelés során a tüdők súlyos, életveszélyes vagy végzetes duzzanatát (gyulladását) idézheti elő. A panaszok a tüdőrák okozta tünetekhez hasonlóak lehetnek. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha bármilyen újonnan fellépő vagy súlyosbodó panasz jelentkezik Önnél, köztük nehézlégzés, légszomj, vagy hurutos, illetve száraz köhögés vagy láz.
- **magas vérnyomás (hipertónia).** A Gavreto növelheti a magas vérnyomás előfordulását. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérnyomását a kezelés megkezdése előtt, 1 hét kezelés után, majd pedig szükség szerint. Ha olyan magas vérnyomása van, amely vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel nehezen kezelhető, kérjük, forduljon kezelőorvosához, mivel a Gavreto-kezelés megkezdése előtt meg kell győződnie arról, hogy vérnyomását megfelelően beállították.
- **májkárosodás (transzaminázszint-emelkedése).** Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végeztetni a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első 3 hónapja alatt minden második héten, azután pedig szükség szerint. Ezzel azt ellenőrzik, hogy nincsenek-e problémák a májával a Gavreto szedése alatt. Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha Önnél az alábbi panaszok bármelyike jelentkezik: a bőr vagy a szemek fehérjéjének besárgulása, fájdalom a has jobb oldalán, sötét vizelet, viszkető bőr, csökkent étvágy, hányinger (émelygés) vagy hányás, fáradtság, a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások.
- **vérzéses problémák.** Súlyos vérzés léphet fel a Gavreto-kezelés során. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a következő tünetek bármelyike fellép Önnél: vérhányás vagy kávéörleményszerű hasonló hányadék, vér vagy vérrögök felköhögése, rózsaszínű vagy barna vizelet, piros vagy fekete (szurokszerű) széklet, szokatlan vérzés vagy vérömleny a bőrön, a szokásosnál erősebb menstruációs vérzés, szokatlan hüvelyi vérzés, gyakori orrvérzés, álmoság vagy aluszékonyság.
- **kóros EKG (elektrokardiogram).** A Gavreto kóros EKG leletet eredményezhet. A Gavreto-kezelés előtt és alatt EKG-t fognak készíteni Önnél. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szédül vagy szívdobogásérzése van, mivel ez a kóros EKG tünete lehet.

Figyeljen ezekre a tünetekre a Gavreto szedése alatt. További információkért lásd a 4. pontban a „Mellékhatások” című részt.

Gyermekek és serdülők

A Gavreto-t gyermekeknél és serdülőknél nem vizsgálták. Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek vagy 18 éves kor alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Gavreto

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Gavreto befolyásolhatja az egyéb gyógyszerek által kifejtett hatást, illetve bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják azt, ahogyan a Gavreto kifejti hatását.

A Gavreto szedése előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

Az alábbi gyógyszerek fokozhatják a Gavreto koncentrációját a vérben:

- az AIDS/HIV kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (pl. ritonavir, szakvinavir, kobicisztát);
- a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (gombaellenes szerek, mint például a ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol) és bizonyos típusú baktériumok okozta fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antibiotikumok, mint például a klaritromicin, eritromicin);
- a depresszió kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (pl. fluvoxamin, nefazodon);
- a magas vérnyomás és a szabálytalan szívritmus kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (pl. verapamil, diltiazem).

A következő gyógyszerek csökkenthetik a Gavreto hatásosságát:

- a görcsrohamok megszüntetésére alkalmazott gyógyszerek (epilepsziaellenes szerek, például a fenitoin vagy a karbamazepin);
- a tuberkulózis kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. rifampicin, rifabutin);
- közönséges orbáncfű, egy gyógynövénykészítmény, amelyet depresszió kezelésére alkalmaznak.

A Gavreto befolyásolhatja számos gyógyszer hatását, beleértve:

- ciklosporin;
- paklitaxel;
- warfarin.

Nem feltétlenül csak az itt felsorolt gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a Gavreto-val.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az étel és az ital hatása a Gavreto-ra

Kerülje a grépfrútlé és a grépfrút vagy keserűnarancs fogyasztását a Gavreto-kezelés alatt.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzásgátlás nők esetében:

Ennek a gyógyszernek a szedése alatt nem szabad teherbe esnie. Ha Ön fogamzóképes, rendkívül hatékony fogamzásgátló módszert (például a kettős védekezés elvén alapuló fogamzásgátlást, például gumióvszert és pesszáriumot) kell alkalmaznia a kezelés teljes ideje alatt, valamint a kezelés befejezését követő 2 héten keresztül. A Gavreto csökkentheti a hormonális fogamzásgátló módszerek (például a fogamzásgátló tabletták) hatékonyságát; ezért a hormonális fogamzásgátlók nem tekinthetők nagyon hatékonyak. Ha nem kerülhető el a hormonális fogamzásgátlási módszer, akkor óvszert is kell alkalmazni mellette.

Fogamzásgátlás férfiak esetében:

A kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 1 hétig a fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfibetegeknek kötelező hatékony fogamzásgátlást alkalmazniuk, beleértve egy barrier elven alapuló fogamzásgátló módszert.

Beszélje meg kezelőorvosával az Ön és partnere számára megfelelő fogamzásgátló módszereket.

Terhesség:

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség idején, kivéve, ha feltétlenül szükséges. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt kerülje el a teherbe esést, mivel árthat a meg nem született babának. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Gavreto terhesség alatti alkalmazásának lehetséges kockázatait.

Kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e, mielőtt megkezdje a kezelést ezzel a gyógyszerrel.

Szoptatás:

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy a Gavreto átjut-e az anyatejbe. Ezért Ön nem szoptathat az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább egy hétig. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy ez idő alatt mi a legjobb módszer gyermeke táplálására.

Termékenység:

Lehetséges, hogy ez a gyógyszer tartósan befolyásolja az Ön nemző-, illetve fogamzóképeségét. Javasoljuk, hogy a Gavreto alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával a spermája, illetve petesejtjei konzerválásának lehetőségeivel kapcsolatban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Gavreto befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Gavreto fáradtságot okozhat. Ha ez megtörténik, tilos gépjárművet vezetni vagy gépekkel munkát végezni, addig, amíg a tünetei el nem múlnak. Beszéljen kezelőorvosával, hogy vezethet-e vagy végezhet-e munkát gépekkel.

A Gavreto nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Gavreto-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 400 mg (4 db kapszula), szájon át bevéve.

Ha mellékhatásokat tapasztal, kezelőorvosa módosíthatja az adagját, átmenetileg felfüggesztheti vagy véglegesen leállíthatja a kezelést. Ne változtassa meg a Gavreto adagját és ne hagyja abba a készítmény szedését, kivéve, ha kezelőorvosa ezt így rendeli.

A Gavreto-t szájon át kell bevenni. A kapszulákat egészben, egy pohár vízzel, éhgyomorra kell lenyelni. A Gavreto bevétele előtt legalább két órán át és a bevételt követő legalább egy órán át nem szabad étkezni.

Ha a Gavreto adagjának bevétele után hány, ne vegyen be még egy adagot. A Gavreto következő adagját másnap, a megszokott időben vegye be.

Ha az előírtnál több Gavreto-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több kapszulát vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához. Ilyen esetben orvosi segítségre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Gavreto-t

Ha elfelejtette bevenni a Gavreto egy adagját, még aznap vegye be, amint eszébe jut. A Gavreto következő adagját másnap, a megszokott időben vegye be.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli (lásd még a 2. pontot):

- Nehézlégzés, légszomj, hurutos vagy száraz köhögés vagy láz, mint újonnan fellépő vagy súlyosbodó tünetek.
- Magas vérnyomás.
- A bőr vagy a szemek fehérjéjének besárgulása, fájdalom a has jobb oldalán, sötét vizelet, viszkető bőr, csökkent étvágy, hányinger (émelygés) vagy hányás, fáradtság, a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások (a májproblémák lehetséges tünetei).
- Vérzés, olyan tünetekkel, mint például a vér felköhögése.

Egyéb mellékhatások:

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10-ből több, mint 1 beteget érinthet):

- Tüdőfertőzés;
- Húgyhólyag fertőzés;
- A vörösvértestek számának vérvizsgálattal kimutatott csökkenése;
- A fehérvérsejtek valamely típusa (pl. neutrofilek, limfociták stb.) számának vérvizsgálattal kimutatott csökkenése;
- Alacsony vérlemezkeszám;
- A vér ásványianyag-tartalmának vérvizsgálattal kimutatott növekedése vagy csökkenése;
- Megváltozott ízérzés;
- Fejfájás;
- Vérnyomás-emelkedés;
- Vérzés;
- Tüdőgyulladás;
- Köhögés;
- Légszomj;

- Székrekedés;
- Hasmenés;
- A szem, a száj és a bőr szárazsága;
- Hasi fájdalom;
- Hányás;
- A bőr és a szem sárgasága;
- Kiütés;
- Csont- és izomfájdalom;
- Energiahány;
- Duzzanatok (pl. a lábon, bokán, arcon, szemén, ízületben);
- Láz;
- A máj által termelt anyagok (aszpartát-aminotranszferáz, alanin-aminotranszferáz, alkalikus foszfatáz, bilirubin) mennyiségének vérvizsgálatokkal kimutatott megváltozása;
- A veseműködés értékeléséhez használt fontos anyag (kreatinin) szintjének vérvizsgálattal kimutatott emelkedése;
- Az izomműködés szempontjából fontos enzim (kreatin-foszfokináz) vérszintjének vérvizsgálatokkal kimutatott megemelkedése.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fájdalmas duzzanat és fekélyek a szájüregben;
- A QT-szakasz megnyúlása az Ön EKG-ján.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Tuberkulózis.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Gavreto-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a tartály sérült vagy azon látszik, hogy megbontották.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Gavreto?

- A készítmény hatóanyaga a pralszetinib. 100 mg pralszetinibet tartalmaz kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
 - A kapszulatartalom tartalmaz: hipromellóz (E464), mikrokristályos cellulóz, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, nátrium-hidrogén-karbonát, citromsav, magnézium-sztearát (lásd a 2. pontban a „A Gavreto nátriumot tartalmaz” című részt).
 - A kapszulahéj tartalmaz: brillantkék FCF (E133), hipromellóz és titán-dioxid (E171).
 - A jelölőfesték tartalmaz: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és titán-dioxid (E171).

Milyen a Gavreto külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Gavreto 100 mg kemény kapszula világoskék színű, átlátszatlan kemény kapszula, a kapszulahéj alsó részén „BLU-667”, a kapszulahéj felső részén „100 mg” fehér tintával rányomtatott felirattal.

A Gavreto 60 db, 90 db vagy 120 db kemény kapszulát és egy nedvességmegkötő szert tartalmazó tasakot tartalmazó, gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott műanyag tartályban kapható. Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

A nedvességmegkötő szert tartalmazó tasak a tartályban tartandó. A tasakban található nedvességmegkötő szer egy nedvességet magába szívó anyag, amely megvédi a kapszulákat a nedvességtől. Ne nyelje le a nedvességmegkötő szert!

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Hollandia

Gyártó

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tel/ Tél./ Τηλ/ Τηλ/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001
e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt